Aus der medizinischen Poliklinik des Klinikums Westend
der Freien Universität Berlin
Professor Dr. med. P. Freyschmidt

Einfluß von Ovulationshemmern auf die Schilddrüsenfunktion bei euthyreoten Strumen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schröder, Gerlinde
Lahr

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0034

Aus der medizinischen Poliklinik des Klinikums Westend
der Freien Universität Berlin
Professor Dr. med. P. Freyschmidt

Einfluß von Ovulationshemmern auf die Schilddrüsenfunktion bei euthyreoten Strumen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Schröder, Gerlinde

Lahr

Referent: Professor Dr. P. Freyschmidt

Korreferent: Professor Dr. J. Hammerstein

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.3.1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Louis gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung 1

B. Fragestellung 2

C. Material und Methodik (statistische Auswertung) 2

D. Ergebnisse 11

1. Histogramme 11
2. Mittel- und Medianwerte 12
3. Graphische Darstellungen 14
4. Kruskal-Wallis-Test 15
5. Freier Thyroxin-Index 16

E. Diskussion 16

1. Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI unter endogenem und exogenem Östrogeneinfluß im physiologischen Status. 16

2. Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI bei Schilddrüsenerkrankungen. 20

3. Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI bei Patienten mit euthyreoter Struma. 22

F. Zusammenfassung 25

G. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Ein erhöhter Östrogenspiegel im Blut kann bekanntlich eine Änderung der Schilddrüsenfunktionstests im Blut ausmachen. Anhand der verschiedenen Parameter wie der Bestimmung von thyroxinbindendem Globulin (TBG), proteingebundenem Jod (PBJ), butanolextrahierbarem Jod (BEJ), Gesamtthyroxin (Gesamt T_4), freiem Thyroxin (FT_4), freiem Thyroxin-Index (FTI), Grundumsatz, Cholesterin sowie Radiojodaufnahme ist die Schilddrüsenfunktion in der normalen (HEINEMANN, JOHNSON, MAN 1948; DOWLING, FREINKEL, INGBAR 1956; GOOLDEN, GARTSIDE, SANDERSON 1967) und gestörten Gravidität (MAN, HEINEMANN, JOHNSON, LEARY 1951; DOWLING, FREINKEL, INGBAR 1956), unter Einfluß von Östrogenen (ENGSTROM, MARKARDT, LIEBMANN 1952; ENGSTROM, MARKARDT 1954; DOWLING, FREINKEL, INGBAR 1956) und kombiniertem Östrogen-Gestagen-Einfluß (HOLLANDER et al. 1963; FLORSHEIM und FAIRCLOTH 1964; PINCUS 1964; LARSSON-COHN 1965; FISHER et al. 1966; BOCKNER und ROMAN 1967), in der Neugeborenenperiode (DOWLING et al. 1956; MALKASIAN und MAYBERRY 1970), in der Postmenopause (ALEXANDER und MARMORSTON 1961), während des normalen menstruellen Zyklus (STANDEVEN 1969) untersucht worden. Weiterhin liegen Arbeiten über den Östrogeneffekt bei Hyper- und Hypothyreose vor (DOWLING et al. 1960; ENGBRING und ENGSTROM 1959; CLARK und HORN 1965; WINIKOFF und TAYLOR 1966; WINIKOFF 1971). Der zunehmende Gebrauch von Ovulationshemmern in den vergangenen Jahren und die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Präparate verursachen immer mehr Schwierigkeiten in der Beurteilung der Schilddrüsenfunktionstests, insbesondere bei Schilddrüsenerkrankungen.

B. FRAGESTELLUNG

Nachfolgende Untersuchungen sollen aufzeigen, inwieweit orale Kontrazeptiva die Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen bzw. verändern. Mit Hilfe dreier schilddrüsenfunktionstests, dem proteingebundenen Jod (PBJ^{127}), dem Gesamtthyroxin (Gesamt-T_4), dem T_3-resin-Adsorptionstest (T_3) und der Berechnung eines freien Thyroxin-Index (FTI) in der von CLARK und HORN (1965) angegebenen Weise, wurde auf statistischem Weg die Östrogenwirkung sowohl bei Patientinnen mit euthyreoter Struma als auch bei Normalpersonen in Vergleich gesetzt zu Strumapatientinnen, die keinem Östrogeneinfluß ausgesetzt waren.

Entsprechend dem Patientengut der medizinischen Poliklinik kann es sich bei den angestellten Untersuchungen nicht um eine prospektive Studie handeln, da die Diagnostik auf ganz andere Fragestellungen ausgerichtet war.

Gerade aber aus dieser Sicht erschien es von katamnestischer Bedeutung, inwieweit Veränderungen von Parametern, welche die Schilddrüsenfunktion betreffen, auftreten können.

C. MATERIAL und METHODIK

(statistische Auswertung)

Ausgangspunkt für die Untersuchung waren die Unterlagen zu den Patienten, die in den Jahren 1970 und 1971 die Medizinische Poliklinik und Schilddrüsenberatungsstelle im Klinikum Westend, Berlin aufgesucht hatten. Aus diesen Unterlagen wurden für die vorliegende Untersuchung diejenigen ausgewählt, die sich auf weibliche Personen

im geschlechtsreifen Alter bezogen, die eine euthyreote Struma diffusa sive nodosa, Grad I und II nach der Klassifikation der WHO aufwiesen und Kontroll- bzw. Normalpersonen, die unter Östrogeneinfluß standen (NP + OvH). Die Struma-Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine Gruppe (Str + OvH) seit einem längeren Zeitraum Ovulationshemmer nahm, während die andere (Str - OvH) keinem Östrogeneinfluß ausgesetzt war. Es wurde nur der Personenkreis berücksichtigt, der orale Kontrazeptiva im Schnitt 1 bis 2 Jahre, mindestens jedoch 3 Monate eingenommen hatte. Dabei fanden die verschiedensten, heute gebräuchlichen Einphasenpräparate mit einem Östrogengehalt von 0,05 bis 0,1 mg Verwendung. Eine Unterteilung oder Gruppierung der einzelnen Präparate in Abhängigkeit von der Östrogendosis konnte nicht unternommen werden, da sonst die Gruppenbildung zu klein geworden wäre; denn es handelt sich nicht um eine Prospektivstudie, sondern um die Auswertung von poliklinischem Patientengut.

Nr.	Präparat	Trivialname	Östrogen µg	Gestagen mg	Str+OvH	NP+OvH
1	Aconcen	Chlormadinonacetat	100	3,0	2	3
2	Anovlar	Norethindronacetat	50	4,0	6	6
3	Etalontin	Norethindronacetat	50	2,5	3	2
4	Orlest	Norethindronacetat	50	1,0	1	2
5	Anacyclin	Lynestrenol	100	1,0	-	2
6	Lyndiol	Lynestrenol	75	2,5	4	11
7	Noracyclin	Lynestrenol	75	2,5	4	7
8	Eugynon	Norgestrel	50	0,5	33	34
9	Neogynon	Norgestrel	50	0,25	14	9

Nr.	Präparat	Trivialname	Östrogen/Gestagen µg	mg	Str+OvH	NP+OvH
10	Stediril	Norgestrel	50	o,5	2	-
11	Ortho-Novum	Norethindron	50	1,o	2	1
12	Ovulen	Ethynodioldi-acetat	100	1,o	1	-
13	Ovanon	Progestagen	80	2,5	9	5
14	Oraconal	Megestrol-acetat	100	1,o	-	1
15	Co-Ervonum	Megestrol-acetat	100	2,o	1	2

Tab. 1. Übersicht über die im einzelnen zur Anwendung gekommenen Östrogen-Gestagen-Kombinationen.

Die Bezeichnung Kontroll- bzw. Normalpersonen bezieht sich auf Personen, die außer den genannten Ovulationshemmern keine Arzneimittel einnehmen und die keine manifesten physiologischen Defekte aufweisen. Es handelt sich um solche Patientinnen, die wegen vegetativer Dystonie, Adipositas und funktioneller Herzbeschwerden die Poliklinik aufgesucht hatten.

Folgende drei Kollektive entstanden:

1.) 82 Strumapatientinnen, im Durchschnitt 27,5 Jahre, unter Einfluß von Ovulationshemmern (Str +OvH),

2.) 88 Strumapatientinnen, durchschnittlich 27,3 Jahre, ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva (Str-OvH),

3.) 85 Normal- bzw. Kontrollpersonen, im Schnitt 28,9 Jahre alt, ebenfalls unter Einfluß oraler Kontrazeptiva (NP+OvH).

Von den Befunden der einzelnen Personen wurden die Daten der drei folgenden Laboruntersuchungen ausgewählt:

1.) Proteingebundes Jod (PBJ), bestimmt nach der Methode von HYCEL (1955).

2.) Gesamtthyroxin im Serum (Gesamt-T_4), bestimmt mit dem Tetrasorb - 125 - Diagnostik - Satz der Abbott Laboratorien unter Verwendung des Prinzips der konkurrierenden Eiweißbindungsanalyse, auf der von MURPHY und PATTEE (1965) basierenden Methode, eingeführt als T_4-Test. Diese Methode, die nicht auf der Messung von Jod beruht, liefert eine zuverlässige, spezifische Bestimmung des Gesamtthyroxin im Serum.

3.) Bindungsfähigkeit für Radiojod-Trijodthyronin durch schilddrüsenhormonbindende Serumeiweißkörper, bekannt als T_3-resin-Adsorptionstest. Extrathyreoidale Faktoren, die entweder das PBJ oder die Bindungskapazität der spezifischen Trägerproteine verändern können, wie z. B. Medikamente, Röntgen-Kontrastmittel, Erkrankungen, Gravidität wurden bei den o. g. Patientinnen aufgrund der poliklinischen Unterlagen ausgeschlossen. Es wurde nicht darauf geachtet, von welchem Zeitpunkt innerhalb des normalen menstruellen Zyklus die Schilddrüsenfunktionstests stammen, da frühere Arbeiten von HOLLANDER et al. (1963) und GOOLDEN et al. (1967) zeigen, daß hierdurch keine signifikanten Unterschiede entstehen. Die T_3 -, T_4- und PBJ-Werte wurden nur von denjenigen Strumapatientinnen ausgewählt, die unter keiner spezifischen Schilddrüsenhormontherapie standen.

Aus diesen Ausgangsdaten wurde folgendes ermittelt:

1.) Für jede Untersuchung und jede Stichprobe eine Verteilung der gruppierten Werte in Form eines Histogramms.

2.) Berechnung der Stichprobenmittel und der Medianwerte. Hierbei wurde auf die Berechnung der Standardabweichungen verzichtet, weil der im folgenden durchgeführte KRUSKAL-WALLIS-TEST, ein verteilungsfreier Test, diese nicht benötigt.

3.) Graphische Darstellung des Zusammenhangs in Form eines Punktdiagramms. Dabei wurden zunächst die einzelnen Werte gegeneinander aufgetragen und die zu den einzelnen Kollektiven gehörenden Punkte unterschiedlich gekennzeichnet. Übersichtlichkeitshalber erfolgte jedoch eine Zusammenfassung der Punkte zu Flächen, wobei jeweils die im oberen und unteren 5 %-Bereich liegenden Werte unberücksichtigt blieben.

4.) Rangvarianzanalyse von KRUSKAL und WALLIS zur Prüfung, ob zwischen den Median- bzw. Mittelwerten der einzelnen Kollektive echte Unterschiede bestehen. Obwohl die Median- bzw. Mittelwerte der drei Stichproben bei allen drei Labortests unterschiedlich liegen, ist es durchaus möglich, daß diese Grundgesamtheiten entstammen, die sich in den Mittelwerten bzw. Medianwerten nicht unterscheiden (sog. Nullhypothese). Zur Prüfung der Nullhypothese wurde der KRUSKAL-WALLIS-TEST angewendet (CAMPBELL 1971). Zur praktischen Durchführung wurde für jeden Test folgende Tabelle der Originalwerte aufgestellt:

	1	2	3	41	69	82	85	88
Str+OvH	5,65	6,00	5,35	4,55	5,40	5,00	-	-
Str-OvH	4,20	4,90	4,65	4,40	4,85	6,10	3,50	4,00
NP+OvH	8,70	7,00	4,80	6,50	8,20	5,40	9,30	-

Diese Werte wurden der Größe nach durchnummeriert und es ergab sich daraus entsprechende Tafel der Ordnungszahlen.

	1	2	3	41	69	82	85	88
Str+OvH	141	164	119	53,5	122,5	94,5	-	-
Str-OvH	29,5	87	66	43,5	81	172	9,0	20,5
NP+OvH	249,5	216	73,5	198,5	242	122,5	254	-

	n_1	R_i	R^2_i / n_i
Str+OvH	82	11650,0	1655152,4
Str-OvH	88	7476,0	635120,2
NP+OvH	85	13514,0	2148567,0
	255	32640,0	4438839,6

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} - 3\,(n+1)$$

n = Gesamtzahl der Beobachtungen
k = Grundgesamtheiten
n_i = Stichprobenumfang
R_i = Rangsumme

Tab. 2. Rangvarianzanalyse von KRUSKAL und WALLIS. Die Originalstichprobenwerte, hier für PBJ in den drei Kollektiven, sind in der oberen, die entsprechenden zur Berechnung von H benötigten Ränge in der unteren Tabelle angegeben.

Aus den Zeilensummen für die einzelnen Rangziffern wurde mit Hilfe der Formel die Testgröße H berechnet. Für diese Prüfgröße ergeben sich bei Zugrundelegung einer gewünschten Irrtumswahrscheinlichkeit bestimmte Grenzgrößen, die aus Tabellen abgelesen werden können. Nur wenn diese Grenzgröße von der Testgröße übertroffen wird, kann die Nullhypothese mit der gewünschten Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt werden.

5.) Berechnung eines sogenannten "freien Thyroxin-Index" in der von CLARK und HORN (1965) angegebenen Art und Weise. Dieser FTI ist das Produkt aus den PBJ- und T_3-Werten. Damit wird eine Zahl erhalten, die dem aktiven Thyroxin im Serum etwa proportional ist. Zur Prüfung des FTI in den drei Kollektiven wurden in einer Mehrfeldertafel die beobachteten Verteilungen der Werte auf die einzelnen Klassen mit einer aus der Annahme der Nullhypothese (keine Unterschiede zwischen den Werten) folgenden Verteilung verglichen. Prüfgröße $X^2 = \frac{(B - E)^2}{E}$.

Dabei bedeuten:

B = beobachtete Häufigkeit
E = erwartete Häufigkeit

Die bei Annahme der Nullhypothese auf Gleichartigkeit zu erwartenden Häufigkeiten E wurden als Quotient aus dem Produkt der Randsummen aus der Kontingenztafel und dem Gesamtstichprobenumfang ermittelt.

FTI

		<400	400-499	500-599	>600	insgesamt
NP+OvH						
beobachtet	B	13	26	25	21	85
erwartet	E	17	32,67	19,33	16	85
	X^2	0,94	1,36	1,06	1,56	5,52
Str+OvH						
beobachtet	B	13	38	16	15	82
erwartet	E	16,40	31,51	18,65	15,44	82
	X^2	0,70	1,34	0,38	0,01	2,43
Str-OvH						
beobachtet	B	25	34	17	12	88
erwartet	E	17,60	33,82	20,02	16,56	88
	X^2	3,11	0,00	0,46	1,26	4,83
insgesamt						
B = E		51	98	58	48	255
X^2		4,75	2,70	2,50	2,83	12,78

Tab. 3. 3x4-Feldertafel mit den beobachteten und erwarteten Häufigkeiten von FTI und der Prüfgröße in den 3 Kollektiven NP+OvH, Str+OvH, Str-OvH.

D. E R G E B N I S S E

1.) Histogramme

Diese einfachste Form der bildlichen Darstellung gibt an, wie oft die verschiedenen Werte oder Gruppen von Werten bei den einzelnen Messungen vorkommen. Die Abb. 1 a-c zeigen, daß die modalen Klassen - die Klassen mit den meisten Beobachtungen _ innerhalb der Variationsbreite von 18-37 % für T_3 liegen. In Abb. 1 a (NP+OvH) ist diese bei Werten von 20-23 % gelegen, ebenso in Abb. 1 b (Str+OvH). In Abb. 1 c jedoch bei Werten von 23-26 %. Die Beobachtungen auf beiden Seiten dieser Klasse sind nicht gleichmäßig verteilt, der längere "Schwanz" liegt in allen drei Gruppen rechts der modalen Klasse. Auffällig ist, daß in Abb. 1 a+b gehäuft Beobachtungen im unteren Normbereich auftreten bzw. schon im leicht hypothyreoten Bereich liegen, während in Abb. 1 c die Beobachtungen steil bei einem Wert von 20 % beginnen.

Ähnliches, lediglich mit umgekehrten Vorzeichen kann von Abb. 3 a-c bezüglich des PBJ ausgesagt werden. Die modalen Klassen, im Normbereich, finden sich in Abb. 3 a+b (NP+OvH und Str+OvH) zwischen den Werten 5,5-6,5 µg%, in Abb. 3 c (Str-OvH) bei Werten von 4,5-5,5 µg%. Ein abruptes Ende finden hier die Häufigkeitsbeobachtungen bei 6,5 µg%, während in Abb. 3 a+b die Beobachtungen relativ kontinuierlich zum oberen Normbereich hin abfallen. Im unteren Bereich der Variationsbreite finden sich in Abb. 3 c wesentlich mehr Beobachtungen als in Abb. 3 a+b.

Entsprechendes wie für Abb. 3 gilt auch für Abb. 2 hinsichtlich T_4. Die modale Klasse ragt eindeutig in

der Gruppe Str-OvH bei niedrigeren Werten (6-8 µg%) heraus.

Die Abb. 4 a-c zeigen untereinander in etwa die gleiche Häufigkeitsverteilung. Die Klassen mit den meisten Beobachtungen liegen alle zwischen 4,0-5,0 (FTI).

Die Zeichnungen veranschaulichen, daß sowohl bei der Gruppe (NP+OvH) als auch bei derjenigen (Str+OvH) die T_3-Aufnahme innerhalb des Normbereichs von 18-37 % zu niedrigeren Werten verschoben ist im Vergleich zur Gruppe (Str-OvH). Die T_4-Werte sind bei den Kollektiven (NP+OvH) und (Str+OvH) zu relativ höheren Werten gelagert als bei dem Kollektiv (Str-OvH), ebenfalls im Normbereich von 5-15 µg/100 ml gelegen. Beim PBJ gruppieren sich die Werte der Gruppe (Str-OvH) im niedrigeren Bereich der Norm von 4-8 µg/100 ml im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen. Der freie Thyroxinindex läßt keine Verschiebungen erkennen.

2.) Mittel- und Medianwerte

Nr.	Klin. Gruppe	Anzahl	T_3	T_4	PBJ	FTI
a	NP+OvH	85	23,41	6,77	6,18	5,24
b	Str+OvH	82	23,82	8,31	5,83	5,02
c	Str-OvH	88	26,06	7,39	4,88	4,68

Tab. 4 a. Mittelwerte für T_3, T_4, PBJ, FTI in den drei Kollektiven.

Nr.	Klin. Gruppe	Anzahl	T_3	T_4	PBJ	FTI
a	NP+OvH	85	23	8,5	6,1	5,12
b	Str+OvH	82	23	8,0	5,7	4,77
c	Str-OvH	88	25	7,0	4,8	4,47

Tab. 4.b. Medianwerte für T_3, T_4, PBJ, FTI in den drei Kollektiven.

Die Darstellung der Mittelwerte in Form von Säulendiagrammen (Abb. 5-8) lassen erkennen, daß sich jeweils - bezüglich T_3, T_4, PBJ und FTI - die Gruppe c (Str-OvH) von den beiden anderen a und b mehr oder weniger abhebt. Während in Abb. 5 c der Mittelwert erhöht ist, ist dieser in Abb. 6 c und 7 c erniedrigt, in Abb. 6c jedoch weniger ausgeprägt. In Bezug auf die Abb. 8 a-c lassen sich keine eindeutigen Aussagen treffen. Zur genaueren Analyse wurde deswegen der unter Punkt 4 folgende Signifikanztest nach KRUSKAL und WALLIS durchgeführt. Dieser, ein globaler Test, soll die Frage beantworten, ob zwischen den einzelnen Kollektiven tatsächlich Unterschiede bestehen, die anhand der Säulendiagramme nur vermutet werden können. Das Verhalten des freien Thyroxin-Index in den drei Gruppen wird unter Punkt 5 gesondert in einer Mehrfeldertafel geprüft, da er eine besondere Funktion einnimmt.

Von den Stichprobenmitteln und Medianwerten, den Werten der größten Häufigkeitskonzentration, läßt sich ersehen, daß in Bezug auf die einzelnen Parameter der Unterschied zwischen a und c am größten ist, dicht gefolgt von dem Unterschied b und c, während a und b kaum differieren.

3.) Graphische Darstellungen

Die graphischen Darstellungen, ursprünglich in Form eines Punktdiagramms gedacht, übersichtlichkeitshalber aber in Flächen maximaler Häufigkeitskonzentrationen zusammengefaßt, bestätigen zunächst einmal, daß in allen sechs Abbildungen (9-14) die Fläche c (Str-OvH) eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Sehr offensichtlich kristallisiert sich dies in den Abb. 10, 12, 13 heraus.

Weniger deutlich, aber immer noch augenscheinlich tritt Gruppe c in den Abb. 9, 11, 14 hervor. Die Kollektive a und b, entsprechend (NP+OvH) und (Str+OvH), lassen indessen in sämtlichen Abbildungen nur minimale Verschiebungen erkennen. Abb. 10 stellt eine Verschiebung der Fläche c zu relativ höheren T_3-Werten und relativ niedrigeren, bis in den unteren Normbereich gehenden PBJ-Werten dar. Die Flächen a und b hingegen erstrecken sich bis zu PBJ-Werten von 8,5 und 9,0 pg%. Bezüglich T_3 liegen die Flächen b und c bei 34 %, in gleicher Weise wie in Abb. 9 und 14.

Abb. 11, 12, 13 spiegeln die Sonderstellung der Gruppe c im Vergleich zu a und b wieder, die sich beinahe "mathematisch decken", wobei die letztgenannten zu höheren T_4-, PBJ- und FTI-Werten hin tendieren. Die Abb. 9 und 14, fast identisch, zeigen eine Verschiebung der Flächen bei den Kollektiven a und b sowohl zu höheren T_4- als auch zu höheren FTI-Werten an.

	T_4		PBJ		T_3		FTI	
	o.G.	u.G.	o.G.	u.G.	o.G.	u.G.	o.G.	u.G.
a NP+OvH	↑↑↑	=	↑↑↑	↑↑↑		↓↓↓	↑↑↑	=
b Str+OvH	↑↑↑	=	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑	=
c Str-OvH		=			↑↑↑			=

Tab. 5. Veranschaulichung der Ergebnisse der Abb. 9-14, (o.G. = obere Grenze, u.G. = untere Grenze).

Gemeinsamkeiten und Unterschiede lassen sich hinsichtlich der oberen und unteren Grenzen in den einzelnen Kollektiven erkennen. Bei den Gruppen NP+OvH und Str+OvH sind die oberen Grenzen von T_4 und FTI zu höheren Werten verschoben, die unteren Grenzen sind in allen Gruppen gleich. Beim PBJ hebt sich die Gruppe Str-OvH sowohl bezüglich der oberen als auch der unteren Grenze ab. T_3 zeigt eine Verschiebung der unteren Grenze bei den Kollektiven NP+OvH und Str+OvH, bei der oberen Grenze jedoch fällt das Kollektiv NP+OvH aus dem Rahmen.

4.) KRUSKAL-WALLIS-TEST

Bei Auswertung des KRUSKAL-WALLIS-TEST in der angegebenen Methode nimmt die Prüfgröße für T_3 den Wert 10,9, für T_4 15,5 und für PBJ 48,0 an. Bei einer vor der Arbeit festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ergibt sich, daß

bei jedem der drei Labortests die Nullhypothese abzulehnen ist. Sie wäre auch noch abzulehnen, wenn als Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1 % vereinbart worden wäre. Die Ablehnung der Nullhypothese gründet sich darauf, daß bei allen drei Labortests die Gruppe Str-OvH sich deutlich von den beiden anderen abhebt. Somit bestätigt sich die schon anhand der Darstellungen geäußerte Vermutung.

5. Freier Thyroxin-Index

Da bei der Prüfung des FTI mit der Mehrfeldertafel $12{,}78 < 16{,}81 = X^2$ GFG bei einer vorher festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist, muß für die vorliegende 3x4-Feldertafel die Nullhypothese auf Gleichartigkeit angenommen werden. Die drei Kollektive (NP+OvH), (Str+OvH), (Str-OvH) zeigen hinsichtlich des freien Thyroxinindex keinen signifikanten Unterschied.

E. DISKUSSION

1. Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI unter endogenem und exogenem Östrogeneinfluß im physiologischen Status

Eine Veränderung des Serum-Östrogen-Spiegels, sei dieser exogen oder - den normalen Zyklus ausgenommen - endogen bedingt, bewirkt im physiologischen Status Änderungen der Schilddrüsenfunktionstests.

1948 berichteten HEINEMANN, JOHNSON und MAN erstmalig von einer Erhöhung des PBJ-Spiegels im Serum normaler

Schwangerer. Klinische Zeichen einer Hyperthyreose waren jedoch nicht vorhanden. Diese Beobachtung fand immer wieder Bestätigung (CLARK und HORN 1965; MAN, HEINEMANN, JOHNSON, LEARY, PETERS 1951; ARTNER, GOLOB 1964; STANDEVEN 1969). Auch bei Patientinnen mit Blasenmole und Chorion-Karzinom haben DOWLING et al. (1960) eine Vermehrung des Jodumsatzes gefunden. ENGSTROM et al. beobachteten 1952 an insgesamt 16 männlichen und nicht graviden weiblichen Patienten nach Verabreichung hoher Östrogendosen (Diethylstilbestrol und Premarin) ebenfalls einen Anstieg des proteingebundenen Jods und äußerten die Vermutung, daß der in der Gravidität ansteigende Schilddrüsenhormonspiegel durch das vermehrt gebildete endogene Östrogen bedingt ist. Dieser Befund ist wiederholt bei Personen mit normaler Schilddrüsenfunktion bestätigt worden (ENGSTROM, MARKARDT 1954). ALEXANDER und MARMORSTON (1961) fanden einen signifikanten Anstieg des PBJ bei einer Mindestdosis von 0,01 mg Äthinylöstradiol/die bei weiblichen Personen in der Postmenopause. Auch Östrogen-Gestagen-Kombinationen, zur oralen Kontrazeption verwandt, vermögen die gleichen Veränderungen zu bewirken, obwohl die Untersuchungsergebnisse nicht ganz einheitlich sind. HOLLANDER und GARCIA (1963) fanden einen PBJ-Anstieg unter Norethyndrel (Enovid E). Unter Medroxyprogesteron-Acetat allein konnte ein solcher nicht verzeichnet werden. Es ist daher offensichtlich, daß die östrogene Komponente für die beobachteten Veränderungen verantwortlich ist. FLORSHEIM und FAIRCLOTH (1964) beobachteten eine PBJ-Erhöhung bei sämtlich getesteten Präparaten (Enovid, Provest, Ortho-Novum, Disut 21), PINCUS (1964) bestätigte einen signifikanten Anstieg des PBJ unter Enovid. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein (LARSSON-COHN 1965; DE SALCEDO 1966; WINIKOFF und TAYLOR 1966; WINIKOFF 1971; WILLIAMS et al. 1966;

FISHER, ODDIE, EPPERSON 1966; GOOLDEN et al. 1967; STARR 1963; BOCKNER und ROMAN 1967; BOTTERMANN 1967), stehen jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von WALSER et al. (1964) und MARGULIS und LEACH (1967), die unter der Verabreichung von Norethindron-Acetat in einer Dosierung von 5,0 und 2,5 mg gleichbleibende PBJ-Werte erhielten.

Als auslösende Ursache für den erhöhten Jod-Spiegel im Plasma konnten DOWLING et al. (1956) eine vermehrte Eiweißbindung der Schilddrüsenhormone infolge Zunahme und erhöhter Bindungskapazität des thyroxinbindenden Globulins sowohl in der Schwangerschaft als auch bei Normalpersonen unter dem Einfluß von Diäthylstilböstrol in einer Dosierung von 30 mg/die nachweisen, ein Befund, der 1959 von ENGBRING et al. aufgrund von Untersuchungen an behandelten und unbehandelten hypothyreoten Patienten voll bestätigt werden konnte. Ein vermehrtes thyroxinbindendes Globulin ist durch den T_3-resin-Adsorptionstest, der ein Maß für die Anzahl freier bzw. nicht abgesättigter Valenzen ist, leicht aufzudecken. Somit kann der Schilddrüsenhormonspiegel im Blut auf indirekte Weise bestimmt werden. Sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Östrogeneinfluß ist die Aufnahme von radioaktiv markiertem Trijodthyronin durch Erythrocyten (HAMOLSKY 1957) oder durch einen Kunstharzschwamm (MITCHELL 1960) reduziert. Dieses Ergebnis ist von allen Untersuchern übereinstimmend gefunden worden (HOLLANDER 1963; FLORSHEIM 1964; HAMOLSKY 1957; HALLER 1966; WILLIAMS 1966; GOOLDEN 1962, 1965; BOCKNER und ROMAN 1967). Die eindeutigen Ergebnisse der T_3-resin-Adsorptionstests zeigen, daß sich der Östrogeneffekt beim Menschen nicht auf die Schilddrüse selbst auswirkt, wie ESKIN et al. (1961) vermuteten, sondern vielmehr auf die Serumproteine in Form einer Vermehrung des TBG.

Der Einfluß endogener bzw. exogen verabreichter Östrogene wird ebenfalls bei der Durchführung des T_4-Tests deutlich. Einige Untersucher haben Messungen, basierend auf dem von MURPHY und PATTEE (1965) entwickelten Prinzip der konkurrierenden Eiweißbindung durchgeführt (GIMLETTE 1968; SCHATZ 1968; SARIN 1970) und konnten übereinstimmend eine Vermehrung des Gesamtthyroxin in der Gravidität und unter oraler Kontrazeption feststellen, eine nicht anders zu erwartende Tatsache, da der TBG-Anstieg nachgewiesenermaßen mit einem PBJ-Anstieg und somit auch mit einem Thyroxinanstieg korreliert, da mehr als 90 % des Thyroxin proteingebunden sind.

Zur Beurteilung des tatsächlichen Funktionszustandes der Schilddrüse ist die Konzentration des freien Thyroxin im Plasma von entscheidender Bedeutung (OSORIO et al. 1962). Die Aufrechterhaltung eines konstanten freien Thyroxinspiegels ist somit Voraussetzung einer euthyreoten Funktionslage. Bestimmte Zustände, wie Schwangerschaft sowie Östrogentherapie und orale Kontrazeptiva, die ein in Richtung Hyperthyreose gehendes PBJ infolge TBG-Erhöhung und gleichzeitig eine in Richtung Hypothyreose gehende T_3-Aufnahme infolge freier TBG-Erhöhung (GOOLDEN 1967) aufweisen, können zu Fehlinterpretationen hinsichtlich der wahren Schilddrüsenfunktionslage führen. CLARK und HORN (1965) sowie GOOLDEN et al. (1967) haben zur exakten Bewertung den sogenannten freien Thyroxin-Index berechnet. Dieser ist das Produkt aus PBJ und T_3 und stellt eine willkürliche Zahl dar, die dem freien T_4 im Blut proportional ist.

CLARK und HORN (1965) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten von Normalpersonen und Schwangeren. GOOLDEN et al. (1967), die den freien T_4-

Index bei Normalpersonen, bei Schwangeren und bei Patientinnen unter Antikonzipientia (Ovulen) berechneten, wiesen signifikante Unterschiede nach und zogen die Berechnung eines freien Thyroxinfaktors vor. BOCKNER und ROMAN (1967) beobachteten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des FTI bei Normalpersonen, Wöchnerinnen und Patienten unter Östrogen-Gestagen-Einfluß.
($FTI = \frac{100 \cdot PBJ}{100-RU}$) (RU = resin uptake). GIMLETTE (1968), SCHATZ (1968), SARIN (1970), die bei der Berechnung des FTI den PBJ-Wert durch den Serumthyroxinwert aufgrund der Beziehung zwischen Gesamtserumthyroxin und eiweißgebundenem Jod ersetzt haben (T_4µg/100ml x 0,653 = PBJ), konnten keinen statistisch gesicherten Unterschied feststellen.

2. Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI bei Schilddrüsenerkrankungen

Über Schilddrüsenfunktionstests unter Östrogentherapie bei Schilddrüsenerkrankungen, wie Hyper- und Hypothyreose, liegen relativ wenig Untersuchungen vor. ENGBRING und ENGSTROM (1959) berichten, daß bei unbehandelter und inadäquat behandelter Schilddrüsenunterfunktion bei einer Östrogenverabreichung von 10 mg/die kein bzw. ein nur geringgradiger PBJ-Anstieg zu verzeichnen ist. Unter mit Thyreoidea sicca erzielter Euthyreose zeigt sich ein begrenzter Anstieg, während bei Behandlung mit Thyroxin ein bezeichnender Anstieg auftritt. Eine Erhöhung der Bindungskapazität war jedoch bei allen untersuchten Hypothyreosen, unabhängig vom Initial-PBJ, vorhanden. In früheren Untersuchungen konnten ENGSTROM und MARKARDT (1954) bei therapiertem Myxödem nach Thyreoidektomie oder bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz keine Veränderungen des PBJ nach Gabe von 30 mg Diethylstilböstrol beobachten.

1956 von DOWLING et al. durchgeführte Untersuchungen bei Patienten mit behandeltem Myxödem unter Einfluß von 30 mg zeigten keine Einheitlichkeit in Bezug auf das PBJ-Verhalten, während bei Untersuchungen 1960 ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen war. WINIKOFF und TAYLOR (1966), die den Effekt oraler Kontrazeptiva bei mit Thyroxin und Thyreoidea sicca behandelter Hypothyreose untersucht haben, stellten einen relativ niedrigen PBJ-Spiegel fest, der mit den Werten von 6,7-8,7 µg/100 ml im gleichen Bereich liegt wie bei dem euthyreoten Vergleichskollektiv. Die T_3-resin-Adsorptionstests waren ebenfalls im Normbereich. Die Mittelwerte unbehandelter Schilddrüsenunterfunktion unterschieden sich hinsichtlich PBJ, T_3, FTI deutlich von Normalwerten. Ebenso stellten CLARK und HORN (1965) bei Hypothyreosen einen FTI außerhalb der Norm fest.

In einem Fall von nur teilweise kontrollierter Hyperthyreose haben DOWLING et al. (1956) unter Östrogenmedikation keinen TBG-Anstieg verzeichnen können, bei zwei von vier unbehandelten Patienten war das PBJ unverändert oder erniedrigt, bei den anderen beiden war das PBJ erhöht. Unter Propylthiouracil waren die Werte normal (DOWLING et al. 1960). WINIKOFF und TAYLOR (1966) fanden unter Ovulationshemmern bei unbehandelter Hyperthyreose PBJ-Werte, die über den zu erwartenden Werten lagen und beobachteten in fünf Fällen klinische Manifestion einer Hyperthyreose. Auch der T_3-Wert und der freie Thyroxin-Index lagen in Übereinstimmung mit den Befunden von CLARK und HORN (1965) im hochnormalen bzw. toxischen Bereich.

3. Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI bei Patienten mit euthyreoter Struma

Die Ergebnisse der auf statistischem Weg durchgeführten Untersuchung zeigen, daß alle Werte bezüglich PBJ, T_3, T_4, FTI in den drei Kollektiven innerhalb der Variationsbreite liegen. Der Einfluß oraler Kontrazeptiva verschiedenster Art läßt sowohl bei den Gruppen (Str+OvH) als auch (NP+OvH) im Vergleich zur Gruppe (Str-OvH) eine signifikante Verschiebung erkennen. Die Aufnahme radioaktiv markierten Trijodthyronins, ein indirektes Maß der freien TBG-Kapazität, hauptsächlich von der Gesamt-TBG-Kapazität und von der Konzentration des Thyroxins im Plasma abhängig (GOOLDEN et al. 1967), ist reduziert, welcher eine Erhöhung des TBG bzw. seiner Bindungskapazität entspricht. Aus diesem TBG-Anstieg resultiert korrespondierend sowohl eine Erhöhung des proteingebundenen Jods als auch des Gesamtthyroxins. PBJ und T_4 verschieben sich somit in relativ hyperthyreote, T_3 in relativ hypothyreote Bereiche. Zur Beurteilung der wahren Schilddrüsenfunktion unter diesen Bedingungen ist der freie Thyroxin-Index, das Produkt aus PBJ und T_3, eine willkürliche Zahl (CLARK und HORN 1965), sehr nützlich. Ein euthyreoter Zustand ist gewährleistet, wenn die Konzentration an freiem Thyroxin im Blut konstant gehalten wird. So werden Veränderungen in der TBG-Konzentration durch Änderungen der Thyroxinkonzentration kompensiert (OSORIO 1962). ROBBINS und RALL (1960) berichten, daß dieser Mechanismus sich teilweise selbst reguliert. Ein Anstieg in der TBG-Konzentration bei gleichzeitiger Verminderung der Konzentration des freien Thyroxin wird die T_4-Menge vermindern und eine Vermehrung der TSH-Ausschüttung zur Folge haben (OSORIO 1962). Da Ovulationshemmer im allgemeinen das PBJ erhöhen und T_3 erniedrigen, müßte theoretisch gesehen das Produkt im Normbereich liegen. GOOLDEN et al. (1967), die bei 62

Gesunden, 31 Schwangeren und 33 Patienten unter Östrogen-Gestagen-Einfluß den FTI berechneten, fanden signifikante Unterschiede, insbesondere zwischen den Mittelwerten der Normalpersonen und der unter Ovulen stehenden Patienten. In Übereinstimmung mit BOCKNER und ROMAN (1967) konnte in eigener Untersuchung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Beachtenswert erscheint die Tatsache, daß sich das Kollektiv (Str+OvH) von dem Kollektiv (NP+OvH) nicht unterscheidet, daß also auch die Strumapatientinnen unter Östrogen-Gestagen-Kombinationen euthyreote Werte aufweisen. Bei der hier im Berliner Gebiet fast nur sporadisch auftretenden Struma liegt kein Jodmangel vor. Pathogenetisch sind hier vorwiegend Enzymdefekte von Bedeutung. Daher weisen auch die sporadischen Strumen einen peripheren Hormonmangel auf, so daß bei diesen sogenannten euthyreoten Strumen im eigentlichen Sinne keine klassische Euthyreose vorliegt, sondern eher eine in Richtung Hypothyreose gehende Tendenz vorhanden ist, wenngleich klinisch hypothyreote Symptome durchweg fehlen. Im Unterschied zur manifesten Hypothyreose ist die Schilddrüse noch fähig in Form einer Hyperplasie auf die über den Feedback-Mechanismus ausgelöste Steigerung der TSH-Ausschüttung des HVL zu reagieren.

Sind die Mittelwerte des PBJ bei euthyreoter Struma signifikant vermindert, so wie SCHWARZ (1970) berichtet, aber bei den vorgelegten Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnte, kann man vielleicht die Vermutung äußern, daß unter oraler Kontrazeption die Werte in diesem regionalem Untersuchungsbereich in völlig euthyreote Bereiche rücken.

Bei Normal- bzw. euthyreoten Personen bewirken Ovulationshemmer primär eine Erhöhung der Eiweißbindungskapazität, die eine PBJ- bzw. T_4-Erhöhung zur Folge hat, ohne jegliche Wirkung auf die Schilddrüse selbst (STARUP und FRIIS 1967; FISHER et al. 1966; HOLLANDER 1963; PINCUS 1964; WILLIAMS 1966; WINIKOFF und TAYLOR 1966; WINIKOFF 1971). Bei Strumapatientinnen bewirken diese Präparate das Analogen bezüglich der Schilddrüsenfunktionstests. Bei einer manifesten, unbehandelten Hypothyreose steigt zwar das Eiweißbindungsvermögen, PBJ und somit auch T_4 (T_4 ng/100ml x 0,653 = PBJ) bleiben jedoch konstant (ENGSTRÖM und ENGSTROM 1959).

Neben der unmittelbaren Beeinflussung der Schilddrüsenfunktionstests durch Östrogenkombination mit Gestagen ist von besonderer Bedeutung, ob hierdurch auch eine Änderung der Funktion der Schilddrüse herbeigeführt werden kann. Wie WINIKOFF (1971) berichtet, hat sie in fünf Fällen eine Exazerbation von Hyperthyreosen beobachtet. Könnte nicht eine Struma, die hypothyreote Tendenz aufweist, sich unter dieser Medikation vergrößern?

Die hier durchgeführte Untersuchung jedoch zeigt, daß der Östrogeneinfluß bei einer Struma die Schilddrüsenfunktionstests nicht anders verändert als bei Normalpersonen. Da also die Befunde in beiden Kollektiven identisch ausfallen und sich beide signifikant von der Gruppe (Str-OvH) unterscheiden, kann angenommen werden, daß Ovulationshemmer kaum eine Struma induzieren bzw. zu vergrößern vermögen, daß vielmehr ein intrathyreoidaler Enzymdefekt vorliegen muß.

Es ist jedoch theoretisch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß die sogenannten Normalpersonen zwar eine intrathyreoidale Jodverwertungsstörung aufweisen, die aber noch nicht in Form einer Schilddrüsenvergrößerung zum Augenschein gekommen ist und die nun durch die erhöhte Bindungskapazität der Plasmaeiweißkörper für Schilddrüsenhormon - hervorgerufen durch die östrogenhaltigen Präparate - offenbar wird (FREYSCHMIDT 1968). Sofern also der Regelkreis an keiner Stelle gestört ist, ist nicht anzunehmen, daß orale Kontrazeption eine Schilddrüsenvergrößerung induziert bzw. fortschreiten läßt.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An drei Patientenkollektiven - 82 Patientinnen mit euthyreoter Struma unter oraler Kontrazeption, 88 Strumapatientinnen ohne medikamentösen Einfluß, 85 Kontroll- bzw. Normalpersonen ebenfalls unter Ovulationshemmern - wurden auf statistischem Weg Untersuchungen bezüglich dreier Schilddrüsenparameter, T_3, T_4, PBJ und eines sogenannten freien Thyroxin-Index in der von CLARK und HORN (1965) angegebenen Art und Weise durchgeführt. Folgendes wurde ermittelt:

1. Sämtliche Werte für T_3, T_4, PBJ und FTI liegen im Normbereich.

2. Hinsichtlich T_3, T_4 und PBJ hebt sich die Gruppe (Str-OvH) mit einem statistisch gesicherten Unterschied von den Gruppen (Str+OvH) und (NP+OvH) ab. Die Werte der beiden letzteren sind vergleichsweise für T_3 in re-

lativ "hypothyreote", für T_4 und PBJ in relativ "hyperthyreote" Bereiche verschoben.

3. Der freie Thyroxin-Index weist innerhalb der einzelnen Kollektive keinen signifikanten Unterschied auf.

4. Aus den Ergebnissen kann gefolgert werden, daß der Einfluß oraler Kontrazeptiva bei Patienten mit einer euthyreoten Struma in gleicher Weise Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests ausmacht wie bei Normalpersonen.

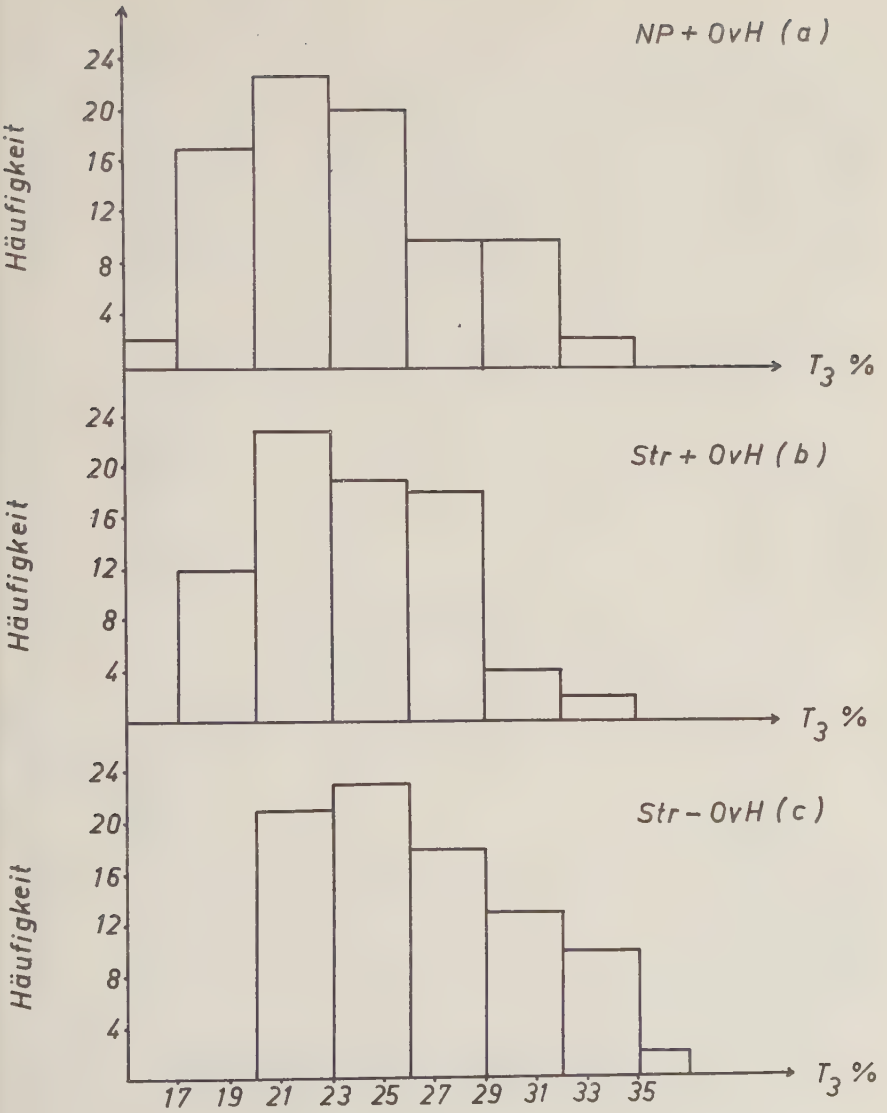

Abb. 1a-c : HISTOGRAMME
Darstellung der Häufigkeiten bezüglich T_3 in den drei Gruppen NP+OvH (a), Str + OvH (b), Str – OvH (c).

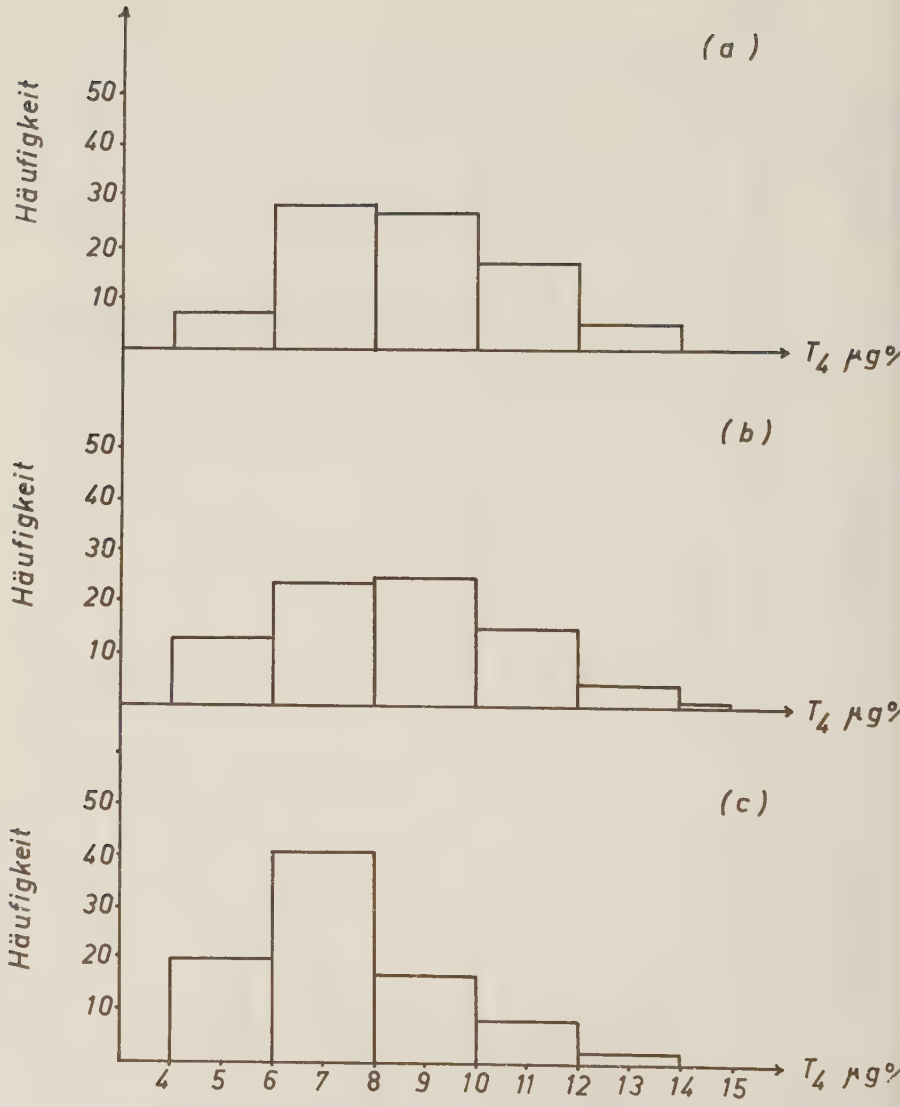

Abb. 2a–c : HISTOGRAMME
Darstellung der Häufigkeiten bezüglich T_4 in den drei Gruppen NP+OvH (a), Str + OvH (b) Str – OvH (c).

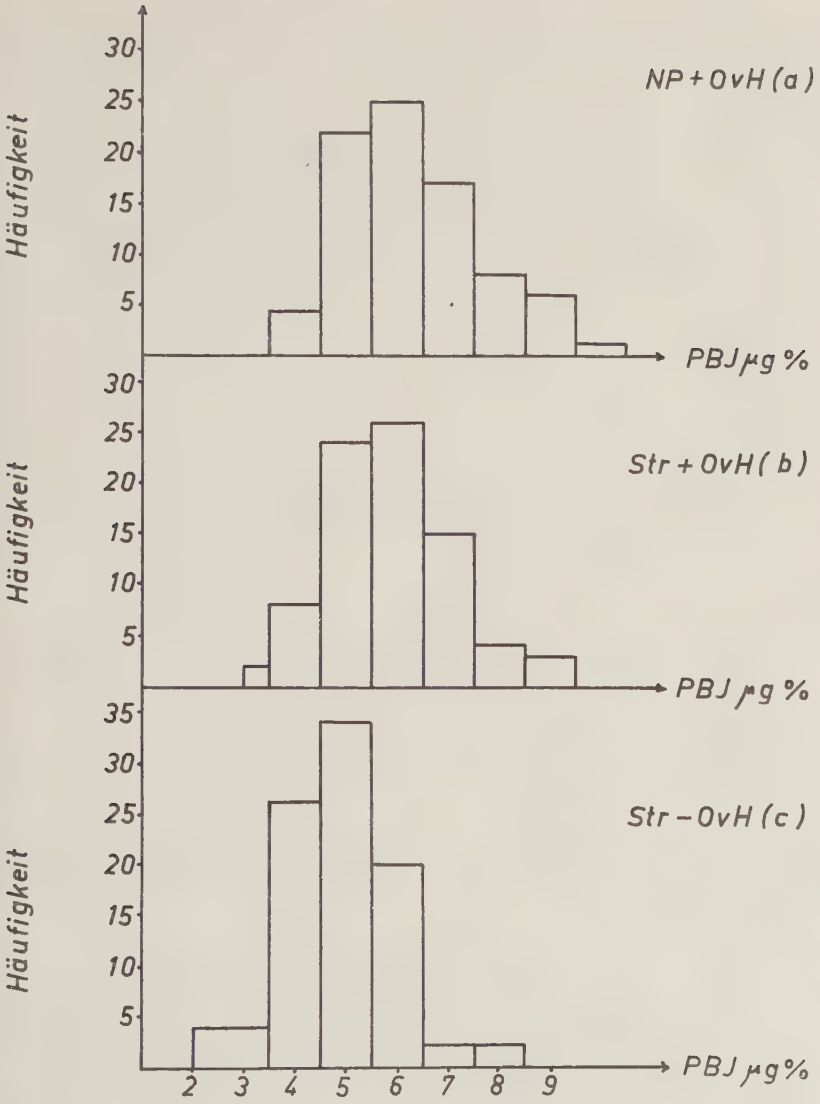

Abb. 3a–c : HISTOGRAMME
Darstellung der Häufigkeiten bezüglich PBJ in den drei Gruppen NP+OvH (a), Str+OvH (b), Str – OvH (c).

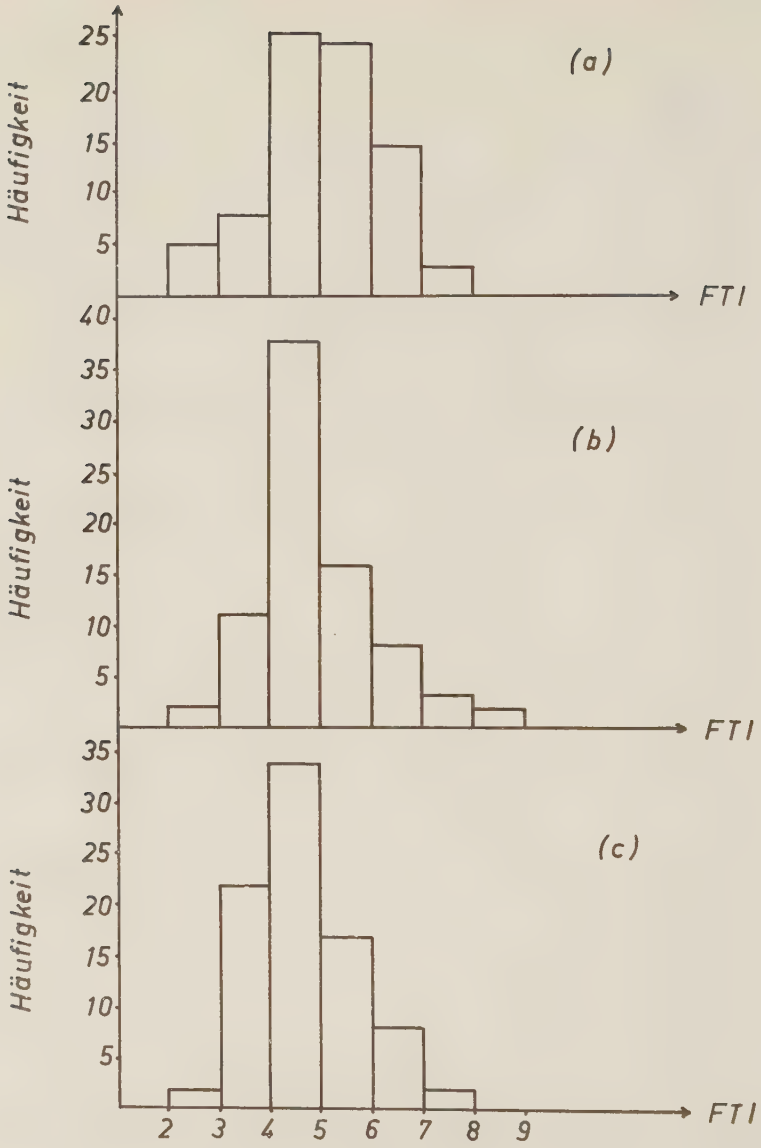

Abb. 4a–c : HISTOGRAMME
Darstellung der Häufigkeiten bezüglich FTI in den drei Gruppen NP+OvH (a), Str + OvH (b), Str –OvH (c).

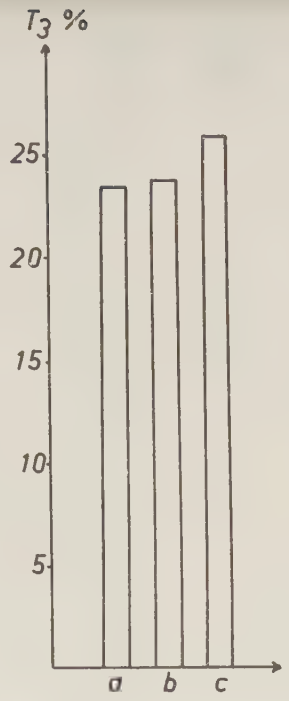

Abb. 5

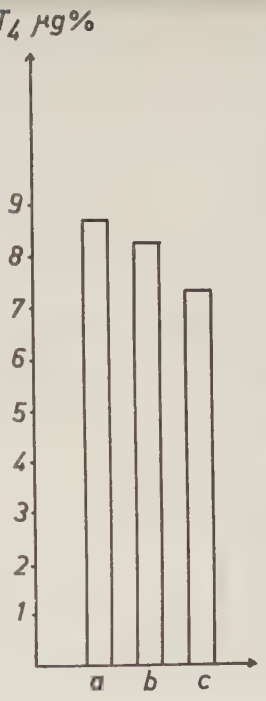

Abb. 6

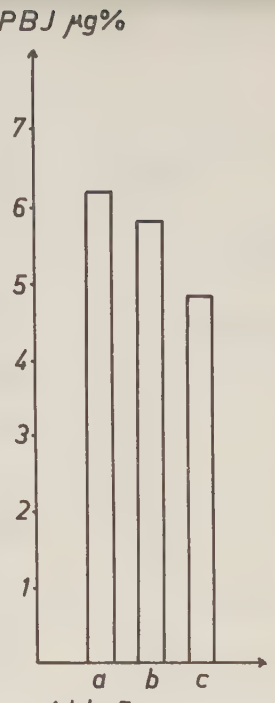

Abb. 7

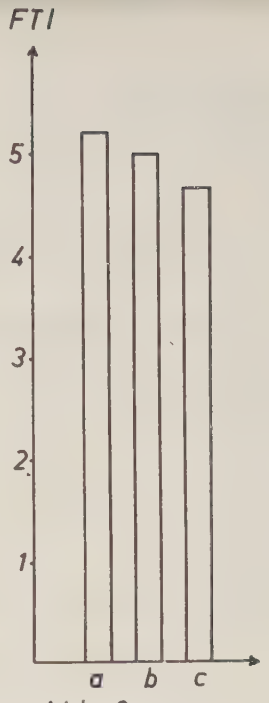

Abb. 8

Abb. 5 – 8 : SÄULENDIAGRAMME
T_3, T_4, PBJ, FTI bei NP + OvH (a), Str + OvH (b), Str – OvH (c).

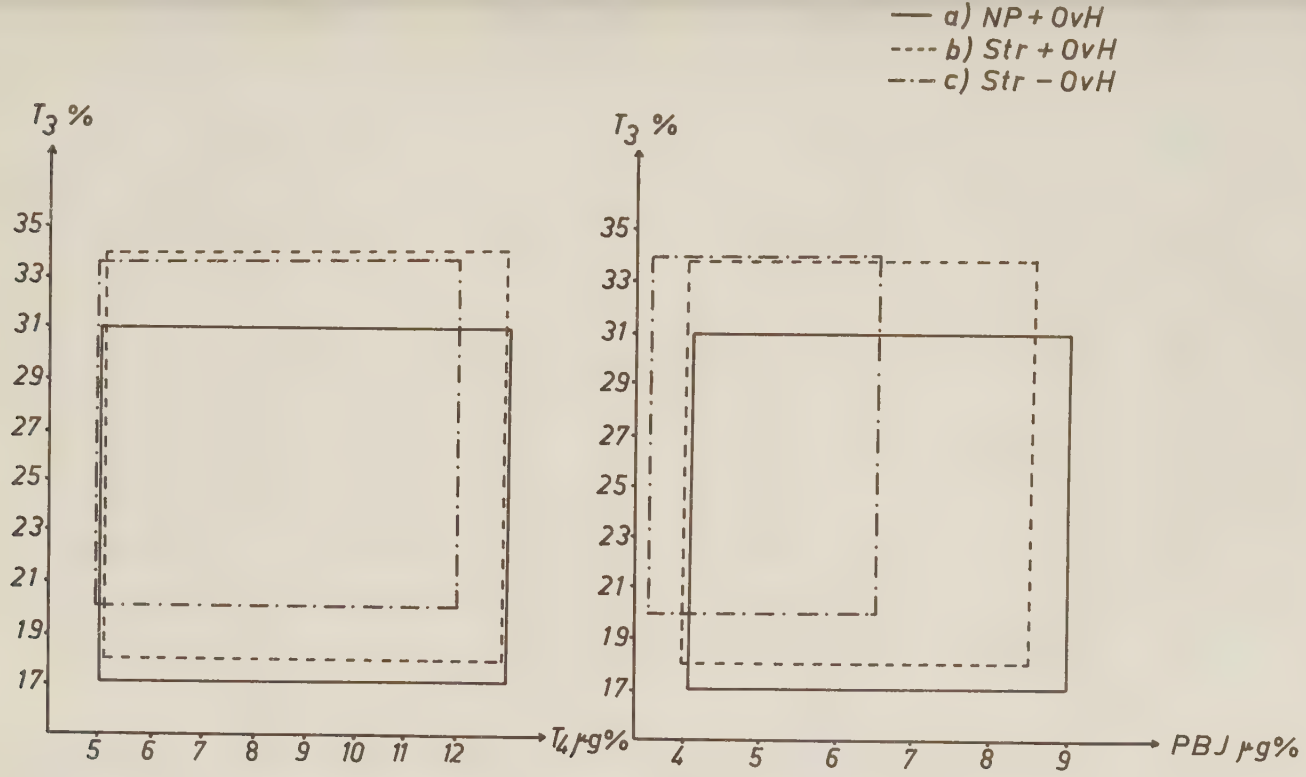

Abb. 9

Abb. 10

Abb. 9 – 14 : DARSTELLUNG DER FLÄCHEN MAXIMALER HÄUFIGKEITSKONZENTR.

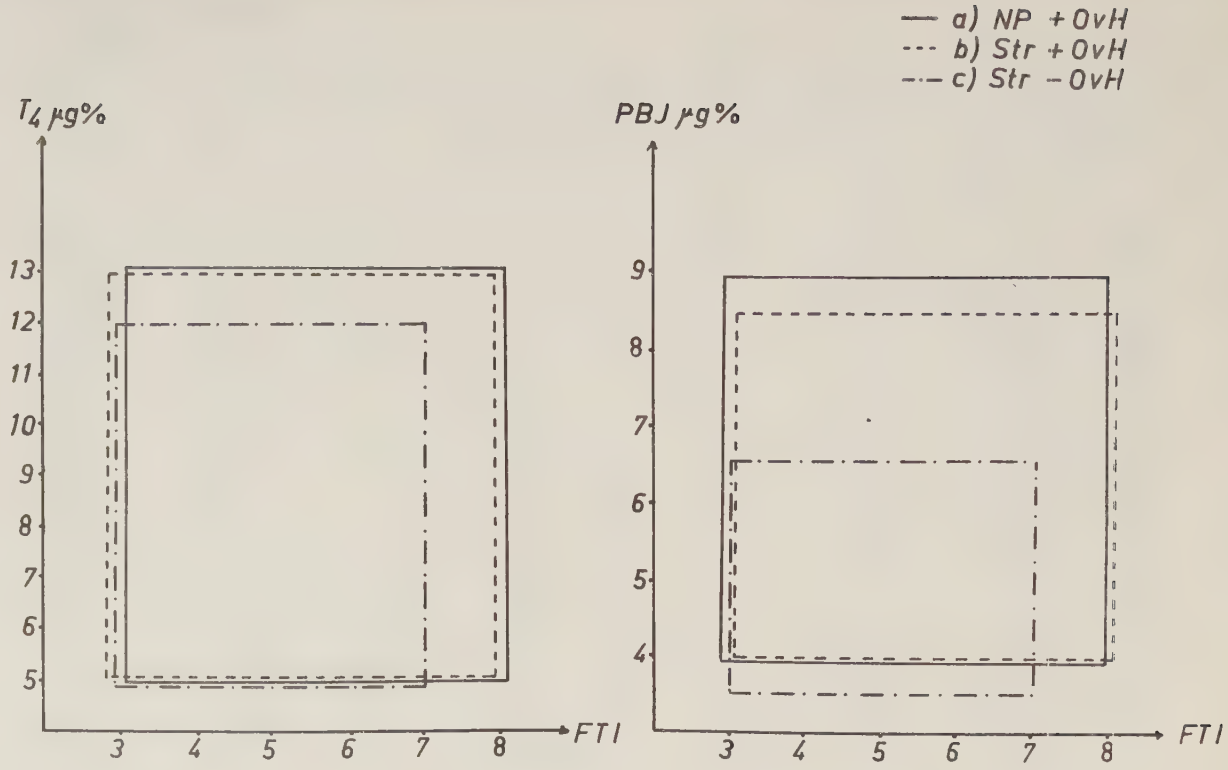
— a) NP +OvH
--- b) Str +OvH
-·- c) Str -OvH
T4 µg%
13
12
11
10
9
8
7
6
5
3
4
5
6
7
8
FTI
PBJ µg%
9
8
7
6
5
4
3
4
5
6
7
8
FTI

Abb. 11

Abb. 12

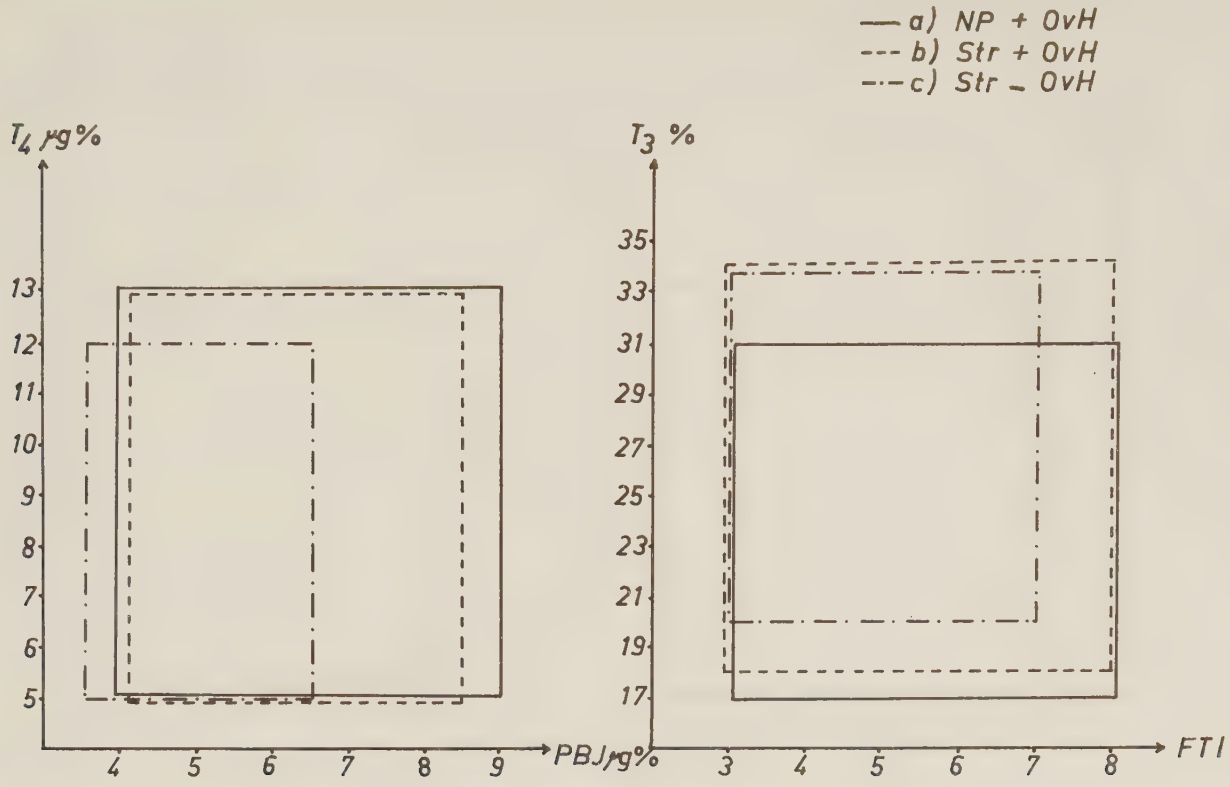
a) NP + OvH
b) Str + OvH
c) Str - OvH
T4 µg%
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
5
6
7
8
9
PBJ µg%
T3 %
35
33
31
29
27
25
23
21
19
17
3
4
5
6
7
8
FTI

Abb. 13

Abb. 14

G. LITERATURVERZEICHNIS

ALEXANDER, R.W., MARMORSTON, J., Effect of two synthetic estrogens on the level of serum protein-bound iodine in men and women with atherosclerotic heart disease. J.clin. Endocr. & Metab. 21 (1961) 243-251

ARTNER, J., GOLOB, E., Zum Problem der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft. Geb. Frauenheilk. 24 (1964) 325-333

BOCKNER, V., ROMAN, W., The influence of oral contraceptives on the binding capacity of serum proteins. Med.J. Austr. 27 (1967) 1187-1194

BOTTERMANN, P., DIETERLE, P., HOCHHEUSER, W., HORN, K., KOPETZ, K., SCHLEYPEN, K., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C., Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern. Einfluß auf Glukosetoleranz, unveresterte Fettsäuren, Insulin- und Cortisolspiegel sowie auf proteingebundenes Jod und Trijodthyronin im Serum. Münch.med. Wschr. 13 (1967) 685-691

CAMBELL, R.C., Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971

CLARK, F., HORN, D.B., Assessment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of ^{131}I-triiodothyronine. J.clin.Endocr. 25 (1965) 39-45

DE SALCEDO, CARRINGTON, M.D., SILVA, J.L., FONSECA FERREIRA, F.M., Some aspects of thyroid, adrenal and liver function during long-term administration of antiferti-

lity agents to healthy women. Research on Steroids 2 (1966) 493-508

DOWLING, J.T., FREINKEL, N., INGBAR, S.H., Effect of diethylstilbestrol on the binding of thyroxine in serum. J.clin. Endocr. & Metab. 16 (1956) 1491-1506

DOWLING, J.T., FREINKEL, N., INGBAR, S.H., Thyroxine-binding by sera of pregnant women, newborn infants, and women with spontaneous abortion. J.clin.Invest. 35 (1956) 1263-1276

DOWLING, J.T., FREINKEL, N., INGBAR, S.H., The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine. J. clin.Invest. 39 (1960) 1119-1130

DOWLING, J.T., INGBAR, S.H., FREINKEL, N., Iodine metabolism in hydatidiform mole and choriocarcinoma. J.clin. Endocr. & Metab. 20 (1960) 1-12

ENGBRING, N.H., ENGSTROM, W.W., Effects of estrogen and testosterone on circulating thyroid hormone. J.clin.Endocr. & Metab. 19 (1959) 783-796

ENGSTROM, W.W., MARKARDT, B., LIEBMANN, A., Effect of estrogens on serum precipitable iodine. Proc.Soc.exper. Biol. & Med. 81 (1952) 582-584

ENGSTROM, W.W., MARKARDT, B., Influence of estrogen on thyroid function. J.clin.Endocr. & Metab. 14 (1954) 215-222

ESKIN, B.A., DRATMAN, M.B., PETTIT, M.D., The influence of ovarian hormones on goitrogenesis. Endocr. 69 (1961) 195-198

FISHER, D.A., ODDIE, T.H., EPPERSON, D., Norethynodrel-Mestranol and thyroid function. J.clin.Endocr. 26 (1966) 878-884

FLORSHEIM, W.H., FAIRCLOTH, M.A., Effects of oral ovulation inhibitors on serum protein-bound iodine and thyroxine binding proteins. Proc.Soc.Exper.Biol. & Med. 117 (1964) 56-58

FREYSCHMIDT, P., Schilddrüsenerkrankungen. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

GIMLETTE, T.M.D., PIFFANELLI, A., Assessment of thyroid status in pregnant women and in patients taking oral contraceptives by a free thyroxine index. J.clin.Path. 21 (1968) 767-770

GOOLDEN, A.W.G., GARTSIDE, J.M., SANDERSON, C., Thyroid status in pregnancy and in women taking oral contraceptives. Lancet 1 (1967) 12-15

GOOLDEN, A.W.G., GARTSIDE, J.M., JACKSON, D.J., OSORIO, C., Uptake of ^{131}I-triiodothyronine by red cells. Lancet 2 (1962) 218-220

GOOLDEN, A.W.G., GARTSIDE, J.M., OSORIO, C., An evaluation of the ^{131}I-triiodothyronine resin sponge test. J.clin.Endocr. & Metab. 25 (1965) 127-135

HALLER, J., ZICHEL, R., PIXBERG, H.-U., Veränderungen des J ^{131} Trijodthyronintestes unter Hormonbehandlung und bei Störungen der Schwangerschaft. Geburtsh.Frauenheilk. 26 (1966) 624-627

MAKOLSKY, M.W., STEIN, M., FREEDBERG, A.S., The thyroid hormone-plasma protein complex in man. XII. A new in vitro method for study of "uptake" of labelled hormonal components by human erythrocytes. J.clin.Endocr. 17 (1957) 33-44

HEINEMANN, M., JOHNSON, C.E., MAN, E.B., Serum precipitable iodine concentrations during pregnancy. J.clin. Invest. 27 (1948) 91-97

HOLLANDER, Ch.S., GARCIA, A.M., STURGIS, S.H., SELENKOW, H.A., Effect of an ovulatory suppressant on the serum protein-bound iodine and the red-cell uptake of radioactive tri-iodothyronine. New.Engl.J.Med. 269 (1963) 501-504

LARSSON-COHN, U., Oral contraception and serum protein-bound iodine. Lancet 1 (1965) 317

MALKASIAN, G.D., MAYBERRY, W.E., Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal and pregnant women, neonates, and women receiving progest-ogens. Amer.J. Obstet.Gynec. 108 (1970) 1234-1238

MAN, E.B., HEIMEMANN, M., JOHNSON, C.E., LEARY, D.C., PETERS, J.P., The precipitable iodine of serum in normal pregnancy and its relation to abortions. J.clin.Invest. 30 (1951) 137-150

MARGULIS, R.R., LEACH, R., Effect of prolonged cyclic therapy with estrogen-progestin combinations on thyroid function. Amer.J.Obest.Gynec. 99 (1967) 168-172

MITCHELL, M.L., HARDEN, A.B., O'ROURKE, M.E., The in vi-

tro resin sponge uptake triiodothyronine-I ^{131} from serum in thyroid disease and in pregnancy. J.clin.Endocr. 20 (1960) 1474-1483

MURPHY, B.E.P., PATTEE, C.J., Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding. J.clin.Endocr. 24 (1964) 187-196

OSORIO, C., JACKSON, D.J., GARTSIDE, J.M., GOOLDEN, A.W.G., The assessment of free thyroxine in plasma. Clin. Sci. 23 (1962) 525-530

PINCUS, G., Clinical control of fertility. Advances in Chemistry 44 (1964) 177-189

ROBBINS, J., RALL, J.E., Proteins associated with the thyroid hormones. Physiol.Rev. 40 (1960) 415-489

SARIN, R.K., ANDERSON, B.G., Serum thyroxine resin uptake of liothyronine I 125, and free thyroxine index. Arch.intern.Med. 126 (1970) 631-634

SCHATZ, D.L., PALTER, H.C., RUSSELL, C.S., Effects of oral contraceptives and pregnancy on thyroid function. Canad.Med.Ass.J. 99 (1968) 882-886

SCHWARZ, K., Die Pathophysiologie der blanden Strumen (einschl. der iatrogenen und Rezidiv-Strumen). In: Die konservative Therapie der gutartigen Schilddrüsenkrankheiten. hsg. von KLEIN, E., F., K. Schattauer Verlag. Stuttgart-New-York 1970

STANDEVEN, R.M., Thyroid function tests during pregnancy, the normal menstrual cycle and in women using

oral contraceptives. J.Endocr. 43 (1969) 217-224

STARR, P., Practical problems in interpretation of protein-bound iodine test. Clin.Med. 70 (1963) 1433-1447

STARUP, J., FRIIS, T., Thyroid function in oral contraception. Acta Endocr. 56 (1967) 525-532

WALSER, H.C., MARGULIS, R.R., LADD, J.E., Effects of prolonged administration of progestins on the endometrium and the function of the pituitary, thyroid and adrenal glands. Internat.J.Fertil. 9 (1964) 189-195

WILLIAMS, D.W., DENARDO, G.L., ZELENIK, J.S., Thyroid function and Enovid. Obstetr. & Gynec. 27 (1966) 232-237

WINIKOFF, D., TAYLOR, K., Oral contraceptives and thyroid function tests. Med.J.Austr. 2 (1966) 108-112

WINIKOFF, D., Oral contraceptives and thyroid function tests. The diagnosis of thyroid disease. Med.Austr. 1 (1971) 1059-1063

Herrn Professor Dr. med. FREYSCHMIDT möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und seine ständige Hilfsbereitschaft, die den erfolgreichen Abschluß der Arbeit ermöglichten, aufrichtig danken.

Ferner richte ich meinen Dank an Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. FUCHS, unter dessen Anleitung ich den statistischen Teil bearbeitet habe.

Auch spreche ich meinen Dank Frau Dr. med. SCHIROP für die Überlassung einiger Fälle aus.

LEBENSLAUF

Am 21.1.1943 wurde ich, Gerlinde Schröder, als Tochter des Facharztes für Neurochirurgie Dr. Ernst Schröder und seiner Ehefrau Isolde Schröder, geb. Stein in Lahr/Baden-Württemberg geboren.
1949 wurde ich in Bochum eingeschult und legte 1964 in Münster meine Reifeprüfung ab; zwischenzeitlich von 1960-1963 besuchte ich eine Frauenoberschule, deren Abschlußprüfung ich 1963 bestand.
An der Universität zu Köln begann ich 1964 mit dem Studium der Naturwissenschaften, 1965 nahm ich an der Freien Universität Berlin mein Medizinstudium auf und bestand im August 1971 das medizinische Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich acht Monate an der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Westend der FU Berlin und vier Monate auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ammerland in Westerstede tätig.
Seit einem Jahr befinde ich mich in der Facharztausbildung auf der neurologischen Abteilung, ebenfalls in Westerstede.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198